THE RECOVERY KERNEL

Neurozientziako erreferentzia-saila.

ΔFosB

HABITUAREN MOLEKULA.

Mekanismoa, Genetika, Proba eta garbitasunaren denbora — Bigarren edizioa.

⚠ ARRISKUA GUTXITU ETA HEZIKETA HELBURUAKO MATERIALA — EZ MEDIKUNTZA ETA GENETIKA AZTERKETAKO AHO-BERDINAK.

Krisialean, 911era deitu edo 988ra bidali mezu bat.

Hasi aurretik, hona hemen ohar bat.

Hau argitalpenaren bigarren edizioa da, eta mekanismo molekular zehatzago batekin osatua dago. Gainera, ΔFosB-ren egonkortasunaren atzean dagoen esperimentu genetikoaren azalpenak daude (merkataritza-gene-panelen genetika ez bezala, gehienek probatu dezakete hori), DNA eta epigenetikaren probak zein informazio ematen duen eta zein ez, eta errekuntza-komunitateetan sarritan agertzen diren bi galdera: zergatik polidrogaren erabilera itzuleraren prozesua asko zailtzen duen, eta zergatik, atsedenaldi bat baino gehiago, errekaparen ondoren, sintomak ia berehala itzultzen diren.

Lehenengo edizioaren printzipio berdinak oraindik ere aplikatzen dira: ΔFosB ez da inoiz zuzenean neurtu gizakiaren garunean, bizirik zegoenean. Bere pilaketa eta desagerkari buruz dakigun guztia, nagusiki, sagarretako esperimentuetan, birus-bektore bidezko gene-manipulazio esperimentuetan eta gizaki hil ondoko ehun-lagin eskuragarri gutxi batzuetan oinarritzen da. Hemen agertzen diren gizakietako denborak, kalkuluen bidez lortutakoak dira, eta hori argi adierazten da. Edizio honetan, aurrekoan baino gehiago jakin badakigu, hori zientziako oinarria zehatzagoa delako da, ez beldurrak gutxiagotu direlako.

Garrantziazko informazioa.

Hemen erabiltzen diren froga-mailak, Recovery Kernel bilduman erabiltzen direnak bezalakoak dira:

- EGIAZTATUAK — froga sendoak, errepikatuak eta adostuak (batez ere animalia-modeloen adostasuna ΔFosB kasuan; gizakietan adostasuna aipatu ezean).
- AUKEA — datu mekanistiko edo behatzailekoak, helburu berbera dutenak.
- EMERGING — ziurtasunik ez dagoen, goiko fasean den, adostasun faltan dagoen.
- AUTOREN/SISTEMAREN ESPERIENTZIA — esparru honen sintesian erabilitako patroi bat; hipotesia gisa tratatu, ez egia gisa.
- AURKIBIDEA/KONTRADIKTORIA — literatura-lanetan eztabaida dago.
- EZ EGOKITUTA — jendeak galdetzen duenez, baina oraindik ez dago froga-oinarrik.

1. ΔFosB zer den, mekanismoa, oso zehazki.

[EZARRI]: (animal modeloak; bide hau oso ezaguna da adiczioko neurozientzia literaturan, Eric Nestlerren taldearekin lotuta).

ΔFosB da FOSB genearen aldaketa bat, eta transkripzio faktore gisa funtzionatzen du, hau da, proteina bat, eta geneak aktibatzen edo desaktibatzen ditu. Nukleo akumbensean, dorsal striatumean eta hipokampoko dentate gyrusen dago kontzentratuta. Hori agertzen dela, ez berriz abiatzen, esposizio bakoitzaren ondoren, bi gertakari bio-kimiko sekuentzialek eragaten dute:

- Splicing-ak irteerako atea kentzen du. Estimulazio errepikatuaren ondorioz, seinale-kaskada bat (dopamina D1 errezeptorearen aktibazioa, Activin/ALK4 bideak eta SMAD3-PCBP1 proteina konplexuak eragindakoa) FOSB pre-RNAren splicing-a normalean egiten den modutik desberdin egiten du. Horrela, ΔFosB proteina sortzen da, eta proteina hori FosB osoaren muturreko C-terminaleko eskualdea ez du, eta eskualde hori ubiquitin-proteasoma sistemak proteina hori azkar desegin dadin markatzeko erabiltzen du. Eskualde hori gabe, ΔFosB proteina bere guraso proteinarena baino gehiago irauten du, baina oraindik ere degradatzeko arriskua du fase honetan.
- Fosforilazioak atea ixten du. Casein Kinase 2 (CK2) entzimak, neuroneetan beti aktibo dagoena, fosfato talde bat gehitzen dio ΔFosB proteinaren Serine 27 erresmaiduan, proteina horren aurrealdetik gertu. Honek proteinaren forma aldatzen du, eta horrek proteina hori degradatzeko beste bide guztiak blokeatzen ditu. Fosforilatutako forma hau 35–37 kDa-ko isoform egonkorra da, eta drogen erabilera errepikatu bakoitzean pilatzen da, eta erabilera bakarraren ondoren desagertuko litzakeen arloetan ere iraun egiten du.

Hona hemen isoformen taula, eta taula horrek errealitatean zein ezberdintasun dakartzan erakusten du.

Isoforma.	Gutxi gorabehera, masa.	Zer egiten du hori?	Degradazio bide.	Iraunkortasuna.
FosBaren luzera osoa.	~50 kDa	C-terminaleko degradazio-domein biak gordetzen ditu.	Z direktu ubiquitin-proteasoma bidezko C-terminaleko degradazio-markak.	Aldakorra — orduak
FosB proteina, fosforilatu gabe.	~33 kDa	Exon-4/intron-4eko alternatzaile splicingak C-terminaleko degronak kentzen ditu, baina Ser27 babesik gabe geratzen da.	Proteasomaren bidezko degradazioa, esposatutako N-muturreko eskualdearen bidez.	Moderate – ordu batzuk, egun batera.
FosB fosforilatua ("egokia").	~35–37 kDa	Casein Kinase 2 (CK2) proteina Ser27 posizioan fosforilatzen du, proteina horren forma aldatzen du, eta horrek hondatze prozesu guztiak blokeatzen ditu.	Proteasomak ez du suntsatzen, baina fosforilatuta dago.	Iraunkorra — aste asteko esposizio errepikatuaren ondorioz pilatzen da, eta esperimentuetan ikusitakoaren arabera, esposizioa amaitu eta asteetan edo bi hilabeteetan zehar detektatu daiteke.

Labur esanda: ΔFosB ez da pilatzen, ez baitzen gehiago sortzen; are eta, mRNA transkripzioa nahiko azkar jaikitzen da drogen erabilera gelditzen denean. Pilatzen da, fosforilatuta dagoenean, normalean desagertzen den modu berean ez delako desagertzen. Errekuperazioa,

molekular mailan, proteina bat desagertzeko zailtasuna gainditzea denbora pasatzearen istorio bat da.

2. ΔFosB-ren indukzioa Recovery Kernel-eko substantzien zerrendan.

"Eragin erlatiboa" dopaminergiko potentzia, eragiteko abiadura eta dosi-maiztasun tipikoa neurtzen ditu; hiru aldagiei animalia-literaturak ΔFosB-ren pilaketa mailarekin lotzen dio.

Substantzia / portaera	ΔFosB-ren mekanismo nagusia.	Erautze erlatiboa.	Froga.
Alkohol.	GABA/glutamato eta dopamina igoerak errepikatu egiten dira, gehiegizko erabilpeneko patroi batean.	Moderate-altua (dosi/ereduaren araberakoa).	SORTU (animaliak).
Kokaina.	Dopaminaren piko handiak eta azkarrak, zuzeneko DAT blokeoaren bidez.	Altua.	SORTU (animaliak).
Kokaina.	Kokainaren antzeko mekanismoa du, eta ~8 segundutan erabilgarri dago, erabiliz.	Arin asko — hasiera azkarrena, induzio azkarrena eragiten du.	SORTU (animaliak).
Metamfetamina.	DAT/NET atzeraketa — dopamina askaldura, ez bakarrik birxaborpen blokeoa.	Oso altua.	SORTU (animaliak).
MDMA	Serotonina asketa handia + dopamina asketa moderatua.	Moderate (serotonergiko neurotoksitasunak dosi-maiztasuna mugatzen du).	PROBABLE
Nikotina.	Nikotina hartzaileek duten desentsitatzea, eguneko 10-20 aldiz dosia aldatzera behartzen du.	Frekentzia altua, dosi bakoitzeko potentzia txikiarekin konpentsatzen du.	SORTU (animaliak).
Heroina / opioideak (medikuak emandakoak).	Mu-opioide hartzailearen aktibazioak VTAko dopamina neuronei inhibizioa kentzen die.	Moderate–High	SORTU (animaliak).
Fentanil.	Heroinaren bide berbera, baina askoz ere boteratsuagoa eta eragin handiagoa du.	Altua.	PROBABLE
Benzodiazepinak.	GABA-A potenciaketa; dopamina desinhibizio indirektua.	Baxua-ertaina	EMERGING
Kanabisa (THC)	CB1aren aktibazioak VTAko dopamina neuronak desinhibitzen ditu.	Baxua-ertaina	EMERGING
Ketamina.	NMDA antagonism; dopaminergiko	Baxua-ertaina	EMERGING

Substantzia / portaera	ΔFosB-ren mekanismo nagusia.	Erautze erlatiboa.	Froga.
	efektuak estimulanteenak baino zuzenagoak ez dira.		
GHB.	GABA-B agonismoa; dopamina efektuak, zuzenean ez, eta bi fasekoak.	Baxua-ertaina	EMERGING
Kratom.	Dosi altuagoetan, mu-opioide partzialeko eraginkortasun mistoa.	Dosiari dagokionez, txikimailakoa eta ertainekoa.	EMERGING
Mephedrone (4-MMC)	DAT/NET/SERT substratu-askagilea, kokainaren antzekoa, baina iraupen laburragoa duena.	Handi — bizitza laburrak dosi maizagoak eragiten ditu.	EMERGING
Methedrone (bk-PMMA / 4-MeO-methcathinone)	Mefedronera antzekoa; SERT-entzako hautatzaile potentea, DATeko aktibitate txikiagokoa.	Moderate-altua — mefedronak baino dopamina gutxiago askatzen du, baina dosia berriro hartzeko maiztasuna antzekoa da.	AUTOREN/ SISTEMAREN ESPERIENTZIA — kateinonen klasean oinarrituta, ez dago ikerketa dedikatua.
Apustuak / jolasak / beste portaerako zirkuituak.	Irakiko sistema bera aktibatzen da, ratio aldakorreko aregorpenak eraginda, molekularen ordez.	Moderate-altua, maiztasun handiko interakziorekin.	ESTABLISHED (animalia, sariei dagozkien paradigmak)
Elikagai hiperplazagarriak / azukrea.	Askorin eta gantxetan altu diren janariak modu irregularrean jaten dituztenek, drogen ikerketan ikusitako antzeko "accumbens ΔFosB" seinaleak erakusten dituzte.	Moderate.	PROBABLE

Methedrona ez da inoiz ΔFosB ikerketa zehatz baten gaia izan, eta bere sarrera katehonen klaseko sailkatze batetik dator, ez zuzeneko frogetatik.

3. Prozesu-denborak — Datuak erakusten duenaren berri.

ΔFosB-ren gaineko gizakietako esperimenturik zuzenik ez dago, eta horregatik, ez dago denboraldi zehatzrik ezarri. Hurrengo iraupen guztiak animaliaren garunetatik edo hilondoko gizakietako ikerketa txiki batzuetatik datoz. Hauen arabera, organismoaren oinarrizko funtzioak ulertzen saiatu, baina horiek ez dira norbanako bakoitzeko denbora-marka.

Fase	Zer gertatzen da molekularra?	Iraupen gutxiagorako.	Froga.
Arin-arineko igoera.	FosBren fosforilatu gabeko forma agertzen da esposizio bakarrean; iraupen laburra du, eta nagusiki desagertzen da.	Ordu batzuk, egun batera.	SORTU (animaliak).
Estabilizazio.	Errepetatutako esposizioak CK2 fosforilatutako, degronik gabeko ΔFosB sortzen du, eta hori proteosoma bidezko degradaziora erresistentea da eta iraunkorra da.	Egunetan edo asteetan errepikatu egiten den erabilera batek eragindakoa.	SORTU (animaliak).
Gailurra.	Etengabeko esposizioak, errepikatzeak, "pool" egonkorrean pilatzen den kantitatea gutxitu baino azkarrago handitzen du.	Gutxi gorabehera 2-4 aste edo gehiago, errepikatu behar da; dosiaren eta maiztasunaren araberakoa da.	AUKEZKIDE (animalia, dosi-mendekoa).
mRNA itxialdia azken erabilera ostean.	FOSB-ren transkripzio berriak egun bateko epean gelditzen dira, prozesua amaitzen duenean. Proteina berri bat ez dago sortzen.	24-48 ordu.	AUKEZKO (animalia)
Proteinen jaitsiera.	Pre-existente dagoen ΔFosB-k, jokaera-aldaketak eragiten dituena, nukleo akumbensean eta striatumean pixkanaka desageritzen da, transkripzioa amaitu arren.	Aste batzuk, gutxi gorabehera, bi hilabeteetan, animalia txikietako esperimentuetan ; gizakietako ehunetan detektatzen da heriotzaren ondoren egun batzuetan, egonkortasun egiturazko erreal bat ispilatzen duena.	AUKEZAREN ARIA (animaliak eta gizakiak, heriotzaren ostean egindako azterketak).
Egiturazko / kromatina iraunkortasuna.	Dendriten espinuen dentsitateko aldaketak eta kromatina berrantolaketa (ikus 4. atala) proteina bera desagertu ondoren ere mantentzen dira.	Hilabeteak ΔFosB-ren neurketa mugaren gainetik luzatu daitezke animalia modeloetan.	EMERGING

Praktikan, ΔFosB proteina mailako jaiketa handiena botikari utzi ondoren lehen asteetan gertatzen da. Baina -- eta hau da azalpen gehienenetako falta -- proteina desagertzea ez da zirkuitua berriz abiaraztearekin berdina. Desberdintasun hori hurrengo atalean aztertzen da, eta garrantzi handia du gidak ematen duen informazio guztian.

4. Kromatina proteina baino gehiago irauten duena.

[EZARRI] (animal modeloak)

ΔFosB aktibo dagoenean, ez du bakarrik nukleoan egoten; kromatina-moldaketa makineria bat genekako zehatz batzuetara erakartzen du, eta makineria horrek ΔFosB bera desagertu ondoren ere iraungo duten markak uzten ditu.

- Genei eragiten duenean, hala nola c-fos, ΔFosB AP-1 guneetan lotzen da promotorean eta Histone Deacetylase 1 (HDAC1) erakartzen du. HDAC1-k azido azetiko taldeak kentzen ditu inguruko histon isurrekoetan (H3K9), eta DNA zati hori heterokromatin bilakatzen du. Hona genea aktibatzea zailagoa da, eta desentsibilizazio hori ΔFosB proteina desagertu ondoren ere mantentzen da.
- Genetan aktibatzen ditu, horien artean CDK5, AMPA hartzailearen GluA2 (GRIA2) azpiunitatea eta ARC. ΔFosB BRG1 errekrutatzen du, SWI/SNF kromatina-moldaketa konplexuko motor-azpiunitate nagusia. BRG1 kromatina irekitzen du toki horietan, eta horren ondorio zuzena, besteak beste, saririk-zirkuituko neuronei dagozkien dendriten espazioen dentsitate handiagoa da.

Hona hemen erantzun mekanistiko bat, errekuperazioan daudenek esperientziaz dakitenari dagokiona: ohitura "bukatuta" ez dagoela, akritutako desioa jaitsi eta hori eragiten duen proteina, printzipioz, desegin aritu arren. Zirkuitua fisikoki berreraiki da: gehiago dira sinapseak, hartzaileek adierazpen desberdina dute, eta kromatina-paisaia aldatuta dago gene zehatz batzuetan. Berreraikuntza hori da "oinarri-puntura itzultzeko" prozesuaren zati motelagoa eta luzeagoa. Gainera, hau da 8. eta 10. ataletan azaltzen denaren azalpen zuzena.

5. Estabilizatzaileak — Zer mantentzen den finko eta zer egiten den gail.

2. Ataleko guztia ΔFosB pilaketa bat eragiten du seinale errepikatuen bidez: hartzailearen aktibazioan izen handi eta azkar bat, eta ondoren, beheraldi bat. Hemen erabiltzen den "estabilizatzaile" hitza, botikak eta elikagai osagarriak dira, eta hauek, batetik, piko eta beheko patroi hori saihesten dute, diseinuz, edo, bestetik, inguruko sistema bio-kimikoak laguntzen dituzte, baina ez dute zuzenean eraginik duten prozesuan. Kategorietako bat ere ez du ΔFosB pilaketa existenteari aurre egiten; gidak ematen duen ezer ez da hori hobeto egiten denbora baino. Hala ere, posible da horri gehiago ez ematea, edo errekera prozesuan, sistema inguruneetatik (dopamina/GABA sintesia, metilazioari dagokion entzimak) etorritako estres gehigarria gutxitu.

Psikiatriko sendagaiak — Zer dago ΔFosB bidearekin lotuta, eta zer ez?

Hau gertatzen den arrazoia da, psikiatriako zenbait botikak, 2. ataleko taulan agertzen diren substantziekin, hartzaile mekanismoak partekatzen dituztela, eta erantzun zuzena ez da "bai" edo "ez" bakar bat, baizik eta espektro bat.

Medikamentuen klasea.	Aldi bereko mekanismoa.	ΔFosB garrantzia.	Froga.
Antipsikotikoak (batez ere, lehen belaialdiko D2 blokeatzaileak, adibidez, haloperidola).	Ez da 2. ataleko substantzia, baina D2 errezeptoreen blokeoa kronikoak bere striataleko egokitzapen propioak eragiten ditu.	Kroniko tratamenduak striatumeko ΔFosB-ren antzekoak diren AP-1 konplexu egonkorrak eragiten ditu, animalia esperimentuetan. Mekanismo horrek tardive diskinesiaren garapenean eragin dezake, hau da, adaptazio luze-eungo beste bat, baina erlazionatua.	AUKEZKO (animalia)
Estimulagarriak (metilfenidato, amfetamin gatzak).	DAT/NET mekanismoa, ilegalezko metamfetaminarekin	Mekanismoari dagokionez, arrazoizko estimulagilea da, baina dosi terapeutikoak (konstanteak,	EMERGING — mekanismo partekatua,

Medikamentuen klasea.	Aldi bereko mekanismoa.	ΔFosB garrantzia.	Froga.
	berdina (2. atala).	askotan luzaraztekoak, eguneko bat) pikatasun handiak ekiditen, eta horiek estimulazioa areagotu dezakete. Errealitatean, arriskua erabilera ilegalean baino askoz txikiagoa da, baina ez da zero.	gradua zehaztegabe.
Opioide agente terapia (metadona, buprenorfina).	Heroinaren antzeko mu-opioide hartzailea (2. atala).	"Stabilizatzaile" hitzaren esanahia kliniko literala hau da: erdibide-bizitza luzea eta dosi konstanteak erabiltzea, zikloak eragiten dituen piko-sakonek eragindako induzkio sendoa ekiditeko diseinatuta daude. Hau da, zergatik OAT (opioide terapia) estrategia onartua eta frogatua den, adikzio prozesuaren jarraipen bat ez denik.	AUKEA — arrazoi mekanistako, klinikoki frogatutako justifikazioa.
Benzodiazepinak (medikuak emandakoak, kronikoak).	GABA-A mekanismoa, 2. zatian "baxua-ertaina" gisa adierazia.	Kroniko erabilerak benetako menetasun fisikoa eragiten du eta zaila da uztea; baina, hori, oro har, GABA-A errezeptoreen murrizketa/tolerantziaren eraginez gertatzen da, ΔFosB pilaketa handiak baino gehiago.	EMERGING
SSRIs / SNRIs	Ez da 2. ataleko substantzia — serotonerginoko/noradrenergikoaren birxakurketaren inhibizioa.	Antidepresiboen tratamendu kronikoak ΔFosB-ren gorakada eragiten du animalia-estudietan, baina hipokampusean eta kortexa frontalean, ez nucleus accumbens-en, eta hori neuroplastiak terapeutikoak sustatzeko bide bat da. Agian, ariketaren bidez eragindako "babesle" bidearekin (12. atala) dago lotuta, ez adikzio bidearekin. Deskonekzio sindromea benetan existitzen da, baina hartzaile-egokitzapen mekanismoen bidez, eta ez nucleus accumbens-eko ΔFosB-rekin lotuta.	EMERGING (induizio); ESTABLISHED (deskonekzio sindromea existitzen da, mekanismo desberdina).

Hau ez da arrazoirik beharrezkoak diren psikiatriako botikak uzteko, eta ez da mediku aholkua hori egitea. Antipsikotikoak, estimulanteak, opioide agonist terapia, benzodiazepinak eta antidepresiboak arrisku errealak dituzte, dokumentatuta dauden arriskuak, eta horiek arriskutsuak izan daitezke, ΔFosB agertzen den edo ez, edozein kasutan. Psikiatriako botikaren tratamenduan edozein aldaketa mediku batek egin behar du, hori kudeatzen duen medikuak. Halaber, alkohol edo benzodiazepinak bat-batean uztea medikuaren erabakia da, ez borondatearen gauza, eta hori ere aipatzen da gidaldi honetan.

Nutriente osagaiak.

Hiru elikagai hauek ez dira ΔFosBren kontra aztertuak izan. Bakoitzak funtsa duen eta dokumentatutako rol bat du gure gidak landu duen eremu bio-kimikoan, hau da, dopamina/GABA sintesiaren gaitasunean eta MTHFR/MAOA ko-faktorearen adegitasunean (6. atala, 4. maila), baina ez dira ΔFosB finkatzeko eragile gisa frogatuak.

Elikagai.	Egoeraz finkatutako rol.	Plausible Link to ΔFosB
P5P (Piridoxal-5'-fosfato — B6 aktibo).	AADC (L-DOPA konbertsioan dopamina bihurtzen duena, 5-HTP serotoninan bihurtzen duena) eta glutamate deskarboxilase (GABA sortzen duena) enzimak behar dituen ko-faktorea da. B6 maila benetan dopamina eta GABA sintesiaren abiadura mugatzen du.	Dopamina sintesi gaitasun handiagoa izanik, D1/PKA/CREB kaskada abiarazten duen seinale nagusi handiagoa izan daiteke, eta horrek FOSB transkripzioa hasten du (6. atala, 3. maila) — inferentzia bat, benetako biokimikaren oinarritzat hartua, ez efektu nekatua. [GARRANTZITSUA, zuzenean ez]
R5P (Riboflavin-5'-fosfato — B2 aktibo / FMN).	Flavoproteina entzimak, besteak beste, MTHFR (C677T garraiatzaileentzat bereziki garrantzitsua, haien entzimak termolabilagoa delako eta FAD-rengatik) eta MAOA.	ΔFosB-tik bi urrun, riboflavinaren egoerak MTHFR eta MAOA funtzionatzeko modua eragiten du, eta gene horiek, dagoeneko, ΔFosB-rekin erlazio ez zuzena dute (6. atala, 4. maila). [GARRANTZITSUA, zuzen ez].
Kaltzio glizinatoa.	Glizina hornitzen du (inhibidore neurotransmisorea eta NMDA errezeptorearen ko-agonista derrigorrezkoa). NMDA eta boltajeari dagokion kanal bidez sartzen den kaltzioak CaMKII aktibatzen du.	CaMKII beste kinase bat da, CK2 ez bezala, eta CK2k ΔFosBren Ser27 posizioa fosforilatzen du (1. atala). CK2k, batez ere, kaltzioak eragindako jarduera ez du, baizik eta jarduera konstantea du. ΔFosBren egonkortasunarekin lotutako mekanismo egokia ez dago frogatuta. [EZ FROGATUA]

Praktikoki, hauek funtzio neurokimiko orokorrak hobetzen dituzte, noraino dagoen ere bai ΔFosB garapenean (3. atalean), ez dutelako frogatu denbora hori aldatzen dutenik, baizik eta dopamina, GABA eta metilazioari dagokion entzima-sistema hauek garrantzitsuak direlako beren kabuz, drogen erabilera-historiarekin edo gabe.

6. Genetika eta garbiketa — Lau froga-maila.

ΔFosBaren garapenaren genetika lau mailatan sailkatzen da, froga sendoenetatik ahulenenetara. Esanahi handia du baieztapen bat zein mailatan kokatzen den, zeren eta froga sendoenetakoak mutazioak dira, horiek ez dituzte inork naturalki eta ez dago merkaturatutako testurik horiek detektatzeko. Aldiz, jendeak probatu dezakeen genek, mekanismo horretatik urrunago daude.

Lehen maila — FOSB geneko mutazio zuzenak eta asmatutakoak.

Hau eremu osoan argudiarik sendoena da, eta bektore birtual bidezko gene-transmisioa erabili da, beiratxoen nukleo akumbensean zuzenean, ez gizakiengan agertzen diren aldaketa naturaletatik.

Bertsio.	Zer egiten duen.	Efectua garbitzean.	Froga.
FOSB Ser27Ala (S27A)	Serine-tik alaninara aldatzen duen mutazio puntua — CK2 fisikoki ezin du alanina fosforilatu.	FosB-ren fosforilazioa guztiz geldiarazten du; birus-bektoreen bidez, mutazio hau nukleo akumbensean sartzen denean, ΔFosB desagertzea nabarmen azkartzen da eta, ondorioz, portaerako sentiespen luzerakoa gutxitu egiten da.	SORTUA (animalia, ingeniariak egindakoa)
FOSB Ser27Glu	Serinaren glutamatozko	Egitura egonkorra	SORTU

Bertsio.	Zer egiten duen.	Efectua garbitzean.	Froga.
(S27E) — fosfomimetiko.	ordezkatzea egiten da, fosfato talde batek gehitzen duen karga negatiboa imitatzen duena — proteina betirako fosforilatua dagoen bezala jokatzen da.	errepikatzen du, CK2 beharrik gabe; egonkortasun handua mantentzen du eta portaerako efektu iraunkorrak eragiten ditu.	(animalia, ingeniaritza bidez).
FOSB exon-4/intron-4 splice-site variantzak.	PCBP1/SMAD3 lotura motza desaktibatzea, splicing alternatiboak eragiten dituena.	Degron-a gordetzen duen FosB proteina osoaren produkzioa handitzen du, eta honek, FosB osoa azkar desegin egiten du. Horrela, ΔFosB proteina gutxiago sortzen da.	AUKEZKO (animalia)

2. maila — Trans-eragile genak modifikazio mekanismoetan.

Genes hauek entzimek eta splicing-konplexuko proteinek osatzen dituzte, eta hauek ΔFosBri eragiten diote. Genes hauetan giza populazioan dauden aldaketek eragin dezakete, baina ez da zuzenean probatu giza populazioetan ΔFosB mailen gain, mekanismoaren bidez soilik ondorioztu da.

Gene	Funtzio.	Efectua garbitzean.	Froga.
CSNK2A1 / CSNK2B (CK2 katalitik eta erregulatzaile subunitateak)	Kinasa ΔFosB proteina Ser27 posizioan fosforilatzen duena kodetu.	CK2aren jarduera murriztuta ΔFosB proteina fosforlatu gabe utzi dezake, eta horrek, ustez, bere ezabatzea bizkorrago bihurtzen du.	AUKEZKIDE (animal, mekanikoa)
PCBP1 / SMAD3	Lehenik eta behin, ΔFosB sortzen duen splicing alternatiboaren gertaera zuzentzen duen nukleo konplexoa osatzen du.	Funtzio-galeraren mutazioek transkripzioaren emaitza osoa luzeko FosB alderako aldaketa bat eragiten dute, eta horrek ΔFosBaren kopuru finkoa murriztu egiten du.	PROBABLE (animal, mekanikoa)
ACVR1B (ALK4 errezeptorea)	SMAD3/PCBP1 splicing konplexuaren aurretik dagoen errezeptorea, dopamina D1 seinalearen ondoren aktibatzen dena.	Sinalizazioaren arazoa ΔFosB-rako splicing aldaketa murriztu dezake — bide beraren ardatz nagusi bat.	EMERGING (animalia, mekanikoa)

Hirugarren maila — Neurotransmisoreen sistemaren geneak.

Hau benetako gizakietako genetikako lotura-aurkikuntzak dira, baina horien atzean zeuden ikerketek mendekotasunaren larritasuna, errepikapen-arriskua edo katekolamina tonoa neurtu zuten, ez ΔFosB bera. ΔFosBreko lotura zehatza arrazoi onez egin den inferentzia da, datu errealen gainean, ez zuzeneko aurkikuntza. "alderatutako lotura" zutabea arreta handiz irakurri behar da:

Gene / Aldaketa	Funtzio.	ΔFosB-reko lotura aipatu da.	Zuzenketa — Arreta handiz irakurri.
DRD1 (dopamina D1 errezeptorearen) polimorfismoak.	D1 seinaleak PKA/CREB transkripzio-kaskada bat eragiten du, eta horrek FOSB transkripzioa hasten du.	Gosei-seinale handiagoko barianteek transkripzio-maila oinarrizko bat handitu dezakete, eta horrek substratu gehiago eramaten ditu pilaketa-bidean.	EMERGING — arrazoi logiko posible, baina ez neurtzen zuzenean gizakietan ΔFosB mailen arabera.

Gene / Aldaketa	Funtzio.	ΔFosB-reko lotura aipatu da.	Zuzenketa — Arreta handiz irakurri.
CHRNB2 rs2072661	Nikotiniko errezeptore subunita bateko 3' UTR aldaketa, gizakietako ikerketaetan nikotinarekiko mendekotasunaren larritasunarekin eta errepikapen arriskarekin lotuta.	Mesolimbiko dopamina askaldura erregulatzen duen kolinerikoaren eraginari moldaketa egiteko proposamena, ΔFosB sintesia modu zehatz batean eragin dezakeena.	EMERGING — aipatutako giza ikerketek menpekotasunaren larritasuna eta errepikapen-arriskua neurtu zuten, ez ΔFosB bera; ΔFosB-ren lotura inferentzia bat da, ez neurketa.
DBH rs1541333	Dopamina beta-hidroxilase aldaketa bat, dopamina norepinefrinara bihurtzen duena.	Dopamina/norepinefrina balantza aldatzea proposatu da, sariketako zirkuituetan, eta ΔFosB induzioaren puntu kritikoa aldatzea.	EMERGING — gogoko, azpimarratu behar da ikerketa batean katekolaminaren maila eta mendekotasunaren sintomak neurtu direla, baina ez ΔFosB zuzenean.

4. mailako -- Estándar komertzialeko gene panel.

Hauen dira kontsumitzaile batek DNA proba batean (23andMe-ren estiloa, edo beste leku batean aipatutako panelari dagokiona) errealitatez jakinaraziko dituen geneak. Horietako bat ere ez dago mekanismoaren gertukoan; behin edo bitan, ΔFosB-rekin zuzenean kontaktuan dagoen edozein elementutik urrun daude.

Gene.	Zer egiten duen.	ΔFosB garapenaren ezaugarri zehatzenei buruzko informazio gehiago eskuragarri dago hemen: [link to ΔFosB Clearance Specifically]
COMT	Dopamina/norepinefrina desleipatzen ditu, batez ere prefrontal kortexan. Val/Val = garbiketa azkarra; Met/Met = garbiketa motel.	Ez dago datu zuzenik. Agerian dagoeko lotura zehatza, dopamina seinalearen kontrastearen bidez. [AUTOREAREN/SISTEMAREN ESPERIENTZIA]
MTHFR	Folataren metabolismoa eta metilazio-gaitasuna erregulatzen ditu organismo osoan.	Ez dago ΔFosB degradazioarekin lotura zuzenik frogatuta. [EZ FROGATUA]
OPRM1 (A118G)	Mu-opioide hartzaileetako lotura-afin sadia aldatzen du.	Opioidekin lotutako eraginkortasunaren aurrean; ez da ΔFosB kentzearen arabera neurtzen. [GARRANTZITSUA]
GABRA2	GABA-A errezeptorearen azpiunitatea; alkoholarekiko menpekotasunaren arriskarekin lotuta.	Alkoholen dopaminergiaren desinhibizioan ekarpen ahal izango duen faktore nagusi posible bat. [GARRANTZITSUA]
FAAH (C385A)	Anandamidea desleipatzen du; A-aleloak endokannabinoide maila oinarrizkoak	Kanabisarekin lotutako sariei burako sentikortasunean ekarle zuzenean ez

Gene.	Zer egiten duen.	ΔFosB garapenaren ezaugarri zehatzenei buruzko informazio gehiago eskuragarri dago hemen: [link to ΔFosB Clearance Specifically]
	handitzen ditu.	den arriskua. [GARRANTZITSUA]
MAOA	Dopamina, serotonina eta norepinefrina desosatzen ditu.	Plausible kontribuzor zuzen ez den bat, monoaminaren garbiketa-abiaduraren bidez. [AUTOREA/SISTEMAREN ESPERIENTZIA]
SLC6A4 (5-HTTLPR)	Serotonin garraiatzailearen gena; estresarekiko erreakzioarekin lotuta dago, ikerketa askotan.	Hau gena eta ΔFosB dinamika arteko lotura ez dago frogatuta. [EZ DIRA FROGATU]
ALDH2	Alkohola desintegrazioaren ondorioz sortzen den azetaldehidak metabolizatzen ditu; forma inertua dutenak, gorputzean eragin negatiboak izan ditzakete, hala nola, gorritasuna.	Afektatzen du edatearen erabilera patroia, baina ez ΔFosB bera. [AUTOREAREN/SISTEMAREN esperientzia, zuzenean ez].
CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6.	Hepatiko entzimak, guraso-molekula hori odos bateko korrontean barnean dutenari buruz.	Drogak gorputzetik zenbat denboran ateratzen den jakin behar da, ez ΔFosB garunetatik zenbat denboran. Eragin ez zuzenekoaren eragina bakarrik. [AUTOREAREN/SISTEMAREN esperientzia, zuzen ez dena].
HNMT	Histamina metabolizatzen du.	ΔFosB edo sariketako zirkuituetarako bide kredibleik ez dago. [EZ DIRA FROITU]

Gaur egun, merkatuan dagoen inongo proba komertzialek ez dute aurreikusiko zenbat aste beharko dituen pertsona jakin baten ΔFosB kantitateak desagertzeko. Hori egia da. Baina hori esaldia da gaur egungo merkatuaren inguruan, ez etorkizunaren mugaren inguruan. FOSB eta bere bigarren mailako modifikatzaileak (CK2, PCBP1, SMAD3, ACVR1B) zuzenean aztertzeko, genoma osoko metilazio datuak eta biomarkagailuen jarraipena, abstinentzia periodo batean, protokolo konposatu bat, printzipioz, ikerketa talde bat pertsona bakoitzaren kasuan hobeto estimatzeko aukera emango luke. Inor ez du oraindik protokolo hori argitaratu edo probatu, eta hainbat sistema berezi behar dira. Elkarrekin lan egiten eta diseinu longitudinal bat erabiliz, ez da bakar bat. Hori baliabide eta egiaztapeneko hutsunea da, ez natura-lege bat. Tresna egokiak, finantziazioa eta irmoa den norbait baldin badago, hori eraiki dezake.

7. DNA eta epigenetikako probak: gaur egun lor daitekeena.

Estandar genotipifikazioa (SNP arrayak).

Kontsumo-datuen genotipifikazioak (23andMe-ren antzeko txostenetan erabiltzen den mota, edo argitarpen honetan agertzen den panelak), genoman dagoen finkatuen nukleotido-posizio ezagunen multzoa irakurtzen du — goiko taulen Tier 3 eta Tier 4 geneak barne. FOSB genea ez da nahiko sakontasunean sekuentziatzen, horregatik, aldaketa arraroak edo berriak aurkitzea ezinezkoa da. Gainera, ez ditu Tier 1eko aldaketa "diseinatuek" detektatzen, aldaketa horiek ez baitira gizakiengan agertzen. Erabilgarria da estaltzen dituen geneentzat; helburu zehatz hau betetzeko ez dago diseinatuta.

Genoma osoaren bisulfito sekuentziazioa (WGBS).

[Garatzen] galdera zehatz honi aplikatuta.

WGBS (Whole Genome Bisulfite Sequencing) metodo bat da, eta DNA metilazioa, epigenetikako markaren bat, genoman zehar mapatzen du, soilik aldaketa genetiko finkoak irakurtzearen ordez. Estaldura handiagoko bertsioek (askotan "WGBS 30x" gisa saltzen dira, 30 aldiko batez besteko estaldura esanda), metilazioaren mapa sendoago eta fidagarriago bat ematen dute. Sequencing.com-ek gaur egun WGBS-30x produktu bat eskaintzen du, eta hori da kontsumitzaile batek genoman zehar duten metilazio datu mota hau lortzeko modurik merkeenetako bat, ikerketa-laborategi bateko zerbitzu baten bidez ez.

Metilazio patroiak "epigenetikoaren erloju" ikerketaren oinarria dira (adinkako estimazio biologikoa odol ADNtik), eta substantziaren erabilera kronikoak odol-azterketetan detektatzen diren metilazio-aldaketekin lotura dago.

Hau ez du gaur egun esanik: ez dago argitaratutako biomarker baliozkoturik, zein ΔFosB-ren kromatina-egoera zehazten duen, odol edo saliva lagin batetik. Aldaketa hori nucleus accumbenseko neuroneetan gertatzen da, eta ez dago eskuragarri probatzeko pertsona bizian. WGBS (Whole Genome Bisulfite Sequencing) emaitza batek gaur egun datu interesgarri eta errealak ematen ditu genoman zehar metilazioari buruz; oraindik ez du... ΔFosBaren garapen pertsonalaren emaitza, datuak zein onak diren ere.

Praktikotasunari dagokionez: WGBS (Whole Genome Bisulfite Sequencing) baliotsua izan daiteke datu gordin gisa, norbait bere biologiakiko irudi zabal eta eboluzioan oinarritutako bat eraiki nahi duen kasuan, eta benetan, hori lortzeko modurik merkeenetako bat da. Hala ere, gaurko txostenak "ΔFosB desagertzeko behar den aste kopurua" bezalako daturik ez du emango. Interpretazio horretako maila ez dago oraindik garatuta, inorrek, inongo prezutan.

8. Botikazeria anizkoa eta oinarri-puntura itzultzeko zailtasun handiena.

[AUTOREAREN/SISTEMAREN ESPERIENTZIA], datu mekanistikoak eta emaitza klinikoak onartzen dituenarekin.

Polidrogadiktik suspertzen ari diren pertsonek, Recovery Kernel programaren barruan, oinarrizko egoerara itzultzeko prozesua gehienetan motelena eta zailena izaten dute, eta horrek arrazoi molekular bat du, eta hori klinikoki egiaztatutako fenomeno batekin bat dator.

- Konbergente indukzioa. 2. ataleko taulan agertzen diren ia substantzia guztiek ΔFosB pilaketa bide beraren bidez egiten dute, hau da, dopamina seinaleak nucleus accumbensen bidez. Hala ere, horraitzeko modu desberdinak erabiltzen dituzte (DAT blokeoa, mu-opioidearen aktibazioa, GABA-A potentziazioa, eta abar). Horietako batzuk aldi berean erabiltzen badituzte, ez dira pilaketa paraleloak sortzen; baizik eta pilaketa bera areagotu egiten da, hainbat norabidetatik. Hau, ziuraski, substantzia bakar batek eragindako pilaketatik gehiago eta azkaragoa izango litzateke.
- Apilutako kromatina berritzea. Diferente substantziek ez dute zertan helburu berdinak dituen geneetan eragin, ΔFosB-ren ondorioz. Estimulanteek, opioideek eta alkoholak beren arteko ezaugarri bereziak dituzte adiczioko literaturan. Polidrogaren erabilera, ustez, kromatina berritzearen eragina zabaldu dezake (4. atala) gehiago geneetan eta zirkuituetan, eta horrek egitura-zulo handiago bat sortzen du, ez bakarrik zulo bera areagotzea.
- Dokumentatutako emaitza klinikoak. Molekular mekanismoarekiko independentea, polidrogikotzia beti lotuta dago tratamenduaren jarraitasun txarragoarekin, errepikapen tasak altuagoekin eta abstinentzia medikoki konplexuagoarekin, bakailu-

kontsumoaren kasuan baino, literatura klinikoan. Zati hau ΔFosB mekanismo espezifikoaren aldeago dago; emaitza kliniko finkatu bat da, zein den molekula-kontribuzio zehatza.

Hau ez du esan polidrogabetasunetik suspertzea ezin dela lortu; Recovery Kernel sistema existitzen da kasu zailentzat zehazki. Hori esan nahi du, substantzia bakar bateko garapen-denborak (3. atalean daudenak) gutxieneko denborak direla, gehienezkoak ez, pertsona batek gehiago batzordutako drogen erabilera izanez gero.

9. Kasu-azterketa — Kimika-sexuaren hirukotea (metamfetamina, katinona, GHB).

"Chemsex" delakoa, gehienetan metamfetamina, mefedrona ("cat") bezalako katinoa, eta GHB/GBL, batzuetan MDMA edo ketamina gehituta, erabiltzen dutenek eta tratamendu-zerbitzuek deskribatzen dutenez, oso zaila da horretik urruntzea. Gidari honetan azaltzen den molekularraren azalpenak horren arrazoi nabarmen bat azaltzen du, baina ez guztiak.

Drogak.	ΔFosB induktzioa (2. ataletik).	Trinityko rolari buruzko informazioa eskuragarri ez dago.
Metamfetamina.	Mugikorra.	DAT/NET atzeraketa eragiten duen konbinazioan, dopamina askatzea eragiten du zuzenean, ez bakarrik dopaminaren birxaborpena blokeatzea.
Mephedrone / katinoa (edo "cat").	Altua.	Laburtasun handiak aginduak errepikatu behar izatea ekar dezake saio batean, eta hori, bere aldetik, erabilera-maila handitzen du.
GHB / GBL	Baxua-ertaina	ΔFosB-ren kontribuzio txiki bat bakarrik da; bere garrantzia konbinazio honetan beste arlo batean dago, mendekotasun fisikoaren arloan (ikus beheko abisua), ez saritze-zirkuitu batean.

Indibidualki, hiru botiketako bi soilik dira ΔFosB-ren eragile sendoak. Konbinazioa desproportziozaino zaila egiten duena ez da hori osagai bakoitzak mekanismo bera maximizatzen duela, baizik eta gidak lehenago aipatu diren hainbat pilaketa-faktore desberdin elkartzen dituela aldi berean:

- Konbergente dopaminergiko estimulazioa (8. atala) — metanfetamina eta mefedrona dopaminergiko bide ezberdinetan eragiten dute aldi berean, ez sekuentzialki.

[EZARRI]: Sexua bera ere ΔFosB eragile independente bat da, ez bakarrik portaeraren atal bat. Animaliek egindako ikerketek (Pitchers et al.,2010, ikerketa talde berarenak, ΔFosB mekanismo nagusia ezarri zutenak) erakutsi dute esperientzia sexualak bakarrik ΔFosB pilaketa eragiten duela nucleus accumbens, VTA eta prefrontal kortexetan; gainera, nabarmen da, esperientzia sexualak animaliak amphetaminaren sariarekiko sentibitzatzen dituela. Bi aregorleak ez dira soilik batera gertatzen; froga zuzena dago, biek elkarren efektua areagotzen dutela bide molekular berdinean.

- Sesioaren egiturak babes-faktore bakarra kentzen du, eta gidak berriro eta berriro aipatzen duen hori. Kimika-sesioak asko irauten ohi dute, orduetan zein egunetan, eta dosiak errepikatu egiten dira, lo gutxi hartzen da. Gainera, 12. atalean adierazten den bezala, loaren falta prozesu hori eragiteko arrazoi posible bat izan daiteke. Egituraz, hau gidak osoan deskribatutako arrisku-faktoreen konbinazio txarrena da, denak aldi berean gertatzen direla, eta errepikatu egiten direla.

GHB/GBL batek arrisku berezi eta larri bat du, eta hori ez du ezerik gizorrekin (ΔFosB). Mendekotasuna aste gutxitan garatu daiteke erabilera erregularreko kasuetan, eta abstinentzia alkoholaren eta benzodiazepinen antzeko GABA

mekanismo bidez gertatzen da. Delirioa, konbertsioak eta intentsiboetako arreta behar duten konplikazioak eragin ditzake. GHB/GBL erabilera erregularra bat-batean eta medikuaren gainbegiratu gabeko moduan uztea arriskutsua da. Honek alkoholari buruzko gidak ematen duen abisuen kategoria bera du, irakurri hori oso serio.

Ondorioei dagokionez: kimikako sexuarekin lotutako metamfetaminaren erabilerari buruzko literatura klinikoak depresio, antsietate, PTSD eta psikosis tasak nabarmenki handiagoak direla dokumentatzen du orokorrean populazioarekin alderatuta, eta hori okerrera doa menpekotasunaren larritasunarekin. Gainera, GHB/GBL tratamenduaren ikerketek polidrogaren erabilera eta erabilera handiagoa aipatzen dituzte tratamenduan mantentzeko zailtasunen aurreikusle gisa. Hori bat dator, baina ez dago guztiz azaldu, gidaliburu honetako ΔFosB mekanismoarekin, baina hori osatzen dute datu psikiatrikoko eta tratamenduaren emaitzako datu independenteek.

10. Droga-geldialdiak, "berritxikuntzak" eta zergatik itzuliko den erabilera azkarago.

Hau gida honetako zati garrantzitsuena da, zeren eta errepresentazio-prozesuan denak esperimentatu duten zerbait azaltzen du, eta oso gutxik azaldu duten: nahita etenaldi bat — "tolerantzi-geldialdi", "hilabete bat gabe", "saiakera bat berriz ekortzeko" —, eta ondoren, erabilera berriro hastea, eta adikzioa berehala, ia uneotan, bere indar osoan itzultzen dela. Ez asteetan, lehenengo aldiko bezala. Itzuli, azkar, denborarik ez pasatzearen moduan.

[AUKEA] (4. ataleko kromatina mekanismo ezarrituan oinarrituta, berreskuratzean aplikatua — animaliaren errepikapen ikerketan ongi ezarritako paradigma bat).

Hemen dago hori zergatik gertatzen den, erraz esanda: atsedenaldi batek ΔFosB proteina bera deseginarazi dezake – hori egiazkoa da, eta hori deskribatzen du 3. ataleko kronograma. Baina 4. atalean aipatu den bezala, proteina desagertzean atzenean uzten duen zerbait dago: genetan eraldutako kromatina (c-fos gena itxita dago HDAC1 bidez, CDK5/GluA2/ARC genak irekita BRG1 bidez), eta saritze-zirkuituko neuronei lotutako dendriten espazioen dentsitatea fisikoki handitu egiten da. Horietako ezer ez da proteina bezain azkar berreskuratzen. Zirkuitua ez dago bizitzako arrakastarik ez duen arrakaldia baino lehenagotako konfigurazioan, ΔFosB desagertzeak bakarrik. bere burua garbitu du, eta zirkuitu prestatu bat dago, une batez isil dagoena.

Drogak erabiltzen hasten direnean, ez dute ΔFosB eragiten zirkuitu "garbietan" lehenengo aldiko bezala. Zirkuitu horretan dagoeneko espazio neuronalen dentsitatea, errezeptorren adierazpena eta kromatina-iragazkortasuna dago, eta horiek lehenengoan sortu ziren eta ez ziren guztiz desmuntatu. Zirkuitu "preparatu" batean ΔFosB pilu egonkor bat eraikitzea errepikatu beharreko esposizio gutxiago hartzen du, lehenengoan egin behar zen guztia baino, zeren eta lan egiturazko zati asko dagoeneko eginda daude. Honek animalietako errepikapen-ikerketan erabiltzen den "drogak eragindako berrizartze" paradigmarekin bat dator, non Bakarrik, abstinentziari ondoko esposizio bakarra, droga bilatzeko portaera berriz eragiteko denbora asko aurreztzen du, jatorrizko ikasketa-prozesua baino askoz ere azkarago. Hori da "Beno, zuzenean berriro hasi nintzen, berehala, aurreko maila berean, eta ez neukan azalduko zergatik gertatu zen hori hain azkar" esateko arrazoi biologiko koherenteena.

Praktikoki, hau ez du esan nahi atsedenaldiek ez dutela baliorik; esposizio-denbora murriztzea oraindik ere garrantzitsua da, eta ΔFosB guztira pilatutakoaren murrizketa oro hobekuntza erreal eta fisikoa da. Implikazioa da atsedenaldi bat ez dela planifikatu edo zerora itzultzeko fidatu behar. Zirkuituak proteina baino askoz gehiago gogoratzen du, eta atsedenaldi batetik ondoren erabilera berriz hasten

denean, istorio berri bat hasi beharrean, istorioaren erdian hasten dela bezala da biologikoki.

11. Zelula zahartzea eta neuroinflamazioa.

[GARRANTZITSUA] (animalia modeloak; 1.tik 4. arteko ataletan baino arlo berriagoa eta gutxiago finkatutakoa).

ΔFosB-ren eginkizuna adikzioaren zirkuituetatik harago doa, zelula zahartze eta estres biologian ere eragina du. AP-1 transkripzio faktore konplexuaren parte den (JunD-rekin nagusiki), zelula zahartzearekin lotutako prozesuetan parte hartzen du; zelula zahartzea da zelula batek zatiketa geldiarazten duen eta ezaugarri berezi batzuk, askotan inflamatoriak, hartzen dituen egoera.

- Post-mitotikoak diren neuronei dagokionez, hauetan ez dute zatitzen. Stres kronikoak edo excitotoxitateak zelulek "stress-induced premature senescence" (SIPS) deritzogun egoera batera bultzatzen dituzte. ΔFosB-ren jarduera iraunkorra, EGR3 bezalako faktore batekin batera, DNA-ren kaltearen erantzuneko geneen (GADD45B/G) eta p21 (CDKN1A) adierazpen handituarekin lotuta dago, eta, testuinguru honetan, horrek sinapsoen plastizitatea murriztu eta hipokampoko neurogenezisa gutxitu dezake.
- Ez-neuronaletan—astroglioetan eta mikroglioetan—AP-1aren jarduera iraunkorra Senescenciarekin lotutako Sekrezio Fenotipoarekin (SASP) erlazionatuta dago: zelula glial senesenteak seinale inflamatzaileak askatzen dituenak, eta horiek inguruko zelulei neuroinflamazio arin bat transmititzen dute. Estres hormonen maila kronikoaren igoera (CRF, glukokortikoideak) ziuraski zirkulu hori areagotu dezake.
- Hona erlazioa ez da beti kaltegarria; testuingunea eta garaien eremuak garrantzitsuak dira. Hipotalamoan, ΔFosB adierazpenak eragin metaboliko babesleekin lotuta daude animalia modelo zaharretan (glukosa tolerantzia hobea, adinaren arinen pisurik irabaztea gutxiago). Epilepsia eta Alzheimerren modelo batzuen ikerketak, hipokampoko ΔFosB pilaketa zelula-galera eszitotxikoak mugatzen dituela ikusi da, oroimen funtzio batzuk okertzen dituen arren; hau, erlazio negatibo sinple bat baino, konpromiso benetako bat da.

Atal hau osotasunerako gehituta dago, eta hori dela eta, molekula beraren ikerketa aktiboaren arlo bat da. Hala ere, ez du ezer aldatzen goiko errekuperazio-denboraren ataletan. Atal hau 1. eta 4. ataletan agertzen diren adikzio-mekanismoak baino lan berriagoa eta gutxiago finkatutakoa da.

12. Zer laguntzen du benetan — literatura beraren babesarekin.

- Iraunkorrak izatea — eraginkortasun handieneko tresna, eta hori bakarrik da pilatutako kopurua gutxitu egiten dela baino azkarago handitzen dela eten dezakeena.

[EZARRI]: Aholazko ariketak ΔFosB aldaketa bat eragiten dute nucleus accumbensen, drogen eraginen bide ezberdin baten bidez, eta animalia modeloetan erresilientziarekin eta drogen bilaketaren murrizketarekin lotuta dago, ez maladaptazio bidearekin. Proteina berak, modu ezberdinean estimulatuta, ohitura kontrako funtzioa izan dezake, ohitura eragitekoaren ordez.

- Loak — proteosoma bidezko garbiketa egokia dela oso garrantzitsua da; lo gutxiko egoera kronikoak normalizazioan eragin negatiboa izan dezake (hau frogatuta ez dago).

- Estresaren murrizketa — Estresa kronikoak bakarrik ΔFosB pilaketa bat eragiten du, HPA ardatzaren bidez, eta hori substantziek eragindako pilaketaren gainean gertatzen da.
- Denbora, ez hain edertasunez esanda: 3. eta 4. ataletako epealdi iraunkorra astez eta hilabetez irauten du, egunetan ez. Bi astezko epealdi bat dela uste izatea kontakizun osoa dela iradokitzen du, eta horrek erantzun desirak berriro agertzen direnean, arrazoi biologikoengatik, erantzun hori ekiditeko aukera galtzen du. Gainera, 10. atalean esaten den bezala, erabilera horretan jarraitzea, zirkuitu "nausiekin" hasi ordez, "preparatu" dauden zirkuituekin hasten da.

Iturria ez dago eskuragarri.

ΔFosB, mekanismo bidez, azaltzen du zergatik ohitura bat norbaitengan mantendu ohi den, geldiarazteko arrazoiak argi eta garbi dauden arren, eta zergatik etenaldi bat, benetakoa izan arren, ez den iraganean egon denaren berriz ekitzea. Ez da irudi osoa, ez dago gaur egun gizaki batean probatzeko zehaztasunarekin, eta merkaturatutako inongo proba ez dago zure "argi emate" data pertsonala emateko. Erabili hori, Recovery Kernel-en oinarriaren beste zati batzuekin bezala: biologiaren zati bat, zintzoa eta bilakaeran dagoena, irudi handiago baten barruan, ez sententzia gisa.

Serie honetako irakurketa osagarriak: Alkoholtik nola sendatu, Kokainatik nola sendatu, Crack kokainetik nola sendatu, eta Protokolo osoaren bilduma (III. bolumena: Adiccio jokabideak eta jauki farmakologikoak, eta I. bolumena: Krisi sarrera eta oinarri biologikoa).